

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-48451

(43) 公開日 平成7年(1995)2月21日

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 08 G 65/34

C 08 B 37/16

識別記号

NQS

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数10 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平5-213307

(22) 出願日 平成5年(1993)8月5日

(71) 出願人 000231453

日本食品化工株式会社

東京都千代田区丸の内3丁目4番1号

(72) 発明者 蒲地 幹治

大阪府豊中市緑丘2丁目11番5号

(72) 発明者 原田 明

大阪府豊中市新千里北町1丁目22番 A-3-204号

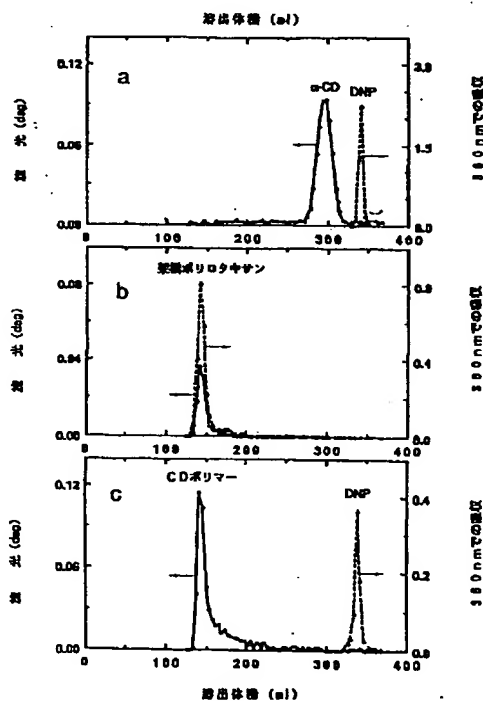
(74) 代理人 弁理士 塩澤 寿夫

(54) 【発明の名称】 シクロデキストリンポリマー及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 複数のシクロデキストリンを規則的に配列して、シクロデキストリン単独の場合より奥行き長い空洞を有する化合物及びその製造方法の提供。

【構成】 2~1000のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーであって、架橋基は隣合う2つのシクロデキストリン単位の水酸基の原子を含む-O-R-O-で示され、隣合うシクロデキストリン単位間は2つ以上の架橋基で架橋されていることを特徴とするシクロデキストリンポリマー。架橋基-O-R-O-としては、例えば-O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O-等を例示でき、シクロデキストリン(CD)としては、 $\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD、 $\gamma$ -CDを例示できる。2~1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを形成し、隣合う2つのシクロデキストリンの水酸基を架橋剤と反応させて架橋し、ついでポリロタキサンの芯物質を除去するシクロデキストリンポリマーの製造方法。



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 2～1000のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーであって、架橋基は隣合う2つのシクロデキストリン単位の水酸基の酸素原子を含む-O-R-O-で示され、隣合うシクロデキストリン単位間は2つ以上の架橋基で架橋されていることを特徴とするシクロデキストリンポリマー。

【請求項2】 架橋基の-R-が-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -C(O-)H-CH<sub>2</sub>-CH(O-)-又は-CONPhNCO-である請求項1記載のシクロデキストリンポリマー。

【請求項3】 2～100のシクロデキストリン単位を有する請求項1又は2記載のシクロデキストリンポリマー。

【請求項4】 末端のシクロデキストリン単位は一部の水酸基が-O-R-X基(但し、Xはシクロデキストリンの水酸基と反応する反応性基である)に置換された請求項1～3のいずれか1項記載のシクロデキストリンポリマー。

【請求項5】 シクロデキストリン単位が $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンからなる群から選ばれる請求項1～4のいずれか1項記載のシクロデキストリンポリマー。

【請求項6】 2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを形成し、隣合うシクロデキストリンの水酸基を架橋剤と反応させて架橋し、ついでポリロタキサンの芯物質を除去する、シクロデキストリンポリマーの製造方法。

【請求項7】 シクロデキストリンとポリエチレングリコールビスアミンとの錯体を形成し、次いで2, 4-ジニトロフルオロベンゼンと反応させることにより2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを得る請求項6記載の製造方法。

【請求項8】 架橋剤がエピクロヒドリン、ジプロモメタン、グルタルアルデヒド及びフェニレンジイソシアネートからなる群から選ばれる請求項6又は7記載の製造方法。

【請求項9】 架橋反応終了したポリロタキサンをアルカリ処理してポリロタキサンの芯物質を除去する請求項7又は8記載の製造方法。

【請求項10】 シクロデキストリン単位が $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンからなる群から選ばれる請求項6～9のいずれか1項記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、シクロデキストリンポリマー及びその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】シクロデキストリンは、環状構造を有す

2

るマルトオリゴ糖の総称である。主なシクロデキストリンは、6、7又は8個のD-グルコピラノース残基が $\alpha$ -1, 4グルコシド結合により環状に結合したもので、それぞれ $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン及び $\gamma$ -シクロデキストリンと呼ばれている。シクロデキストリンは、その空洞内にゲスト化合物を包接した複合体である包接化合物を形成することも良く知られている。さらに、シクロデキストリンに包接され得るゲスト化合物は、シクロデキストリンの空洞の大きさ及びゲスト化合物の大きさ等により決まる。

【0003】ところで、シクロデキストリンの機能をさらに利用することを目的として、シクロデキストリンの不溶化のためにポリマーの側鎖としてシクロデキストリンを導入することが知られている〔Macromolecules, 9(5)701～704, 1976〕。また、シクロデキストリンの不溶化のために複数のシクロデキストリンを架橋した架橋シクロデキストリンも知られている〔食品工業2(29)30～40(1988)、特開昭59-227906号、同63-314201号〕。

【0004】いずれの場合も、シクロデキストリンは独立して存在するので空洞の大きさ及び深さには変化はなく、シクロデキストリンの包接能にも変化はない。ところが、より大きな化合物やより多くの化合物を包接させることで、従来にない機能を有する多様な包接化合物を形成できることが期待されている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明の目的は、複数のシクロデキストリンを規則的に配列して、シクロデキストリン単独の場合より奥行き長い空洞を有する化合物及びその製造方法を提供することにある。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、2～1000のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーであって、架橋基は隣合う2つのシクロデキストリン単位の水酸基の酸素原子を含む-O-R-O-で示され、隣合うシクロデキストリン単位間は2つ以上の架橋基で架橋されていることを特徴とするシクロデキストリンポリマーに関する。

【0007】さらに本発明は、2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを形成し、隣合うシクロデキストリンの水酸基を架橋剤と反応させて架橋し、ついでポリロタキサンの芯物質を除去する、シクロデキストリンポリマーの製造方法に関する。

【0008】本発明のシクロデキストリンポリマーは、複数のシクロデキストリン単位を架橋基で架橋してシクロデキストリン単位の数に応じた奥行きの空洞を有する化合物である。後述の化1に、本発明のシクロデキストリンポリマーの製造方法及びシクロデキストリンポリマーの例が模式的に示されている。

50

3

【0009】本発明のシクロデキストリンポリマーは、2～1000のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーである。シクロデキストリン単位の数が少ないものの方が、一般に製造は容易である。しかし、製造条件を変化させることによりシクロデキストリン単位の数の異なるシクロデキストリンポリマーを製造することができ、シクロデキストリン単位の数は目的に応じて変化させることができる。通常の用途には、2～100程度のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーが適当である。

【0010】シクロデキストリン単位は、工業的に生産されており、入手が容易であるという観点からは、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\gamma$ -シクロデキストリンであることが適当である。但し、使用目的等によっては、 $\alpha$ -シクロデキストリンよりD-グルコピラノース残基の少ないシクロデキストリン（D-グルコピラノース残基の数が4または5）や $\gamma$ -シクロデキストリンよりD-グルコピラノース残基の多いシクロデキストリン（D-グルコピラノース残基の数が9～12）をシクロデキストリン単位としたシクロデキストリンポリマーであることもできる。

【0011】シクロデキストリンポリマー中の架橋基は、隣合う2つのシクロデキストリン単位の水酸基の酸\*

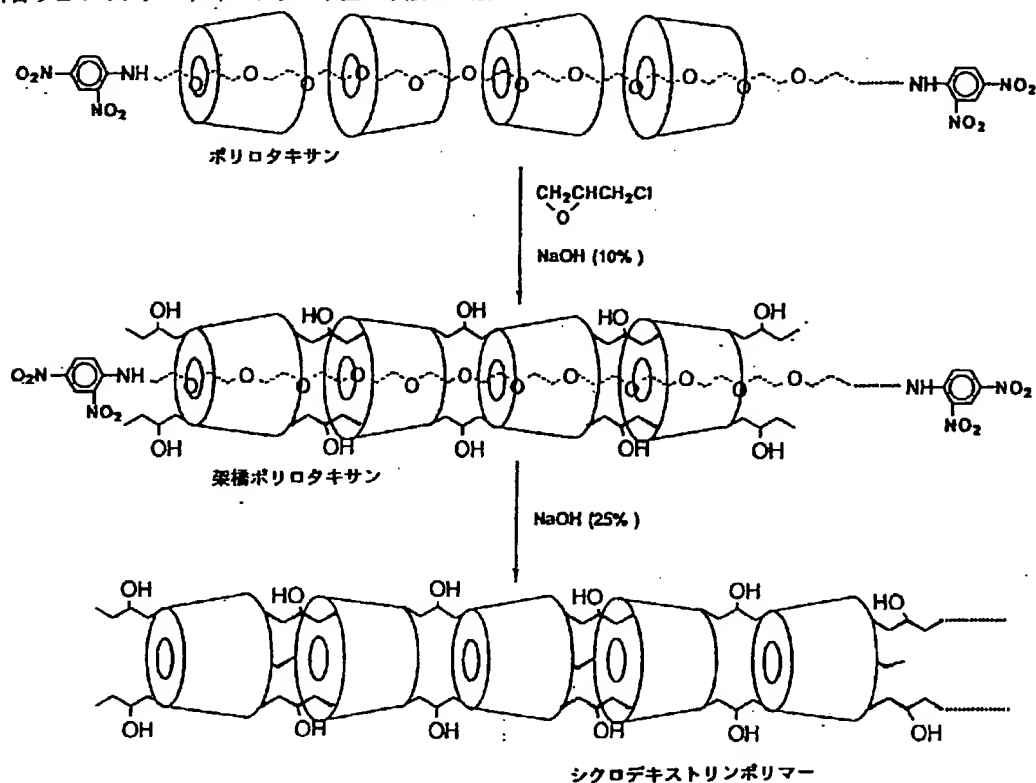
4

\* 素原子を含む-O-R-O-で示される。架橋基の-R-としては、従来のシクロデキストリンポリマーで架橋基として用いられているものをそのまま用いることができる。そのような架橋基は、例えば、食品工業2(29)30～40(1988)、特開昭59-227906号、同63-314201号に記載されている。さらに、具体的には、-R-は-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-C(O-)H-CH<sub>2</sub>-CH(O-)-及び-CONPhNCO-を例示することができる。尚、-C(O-)H-CH<sub>2</sub>-CH(O-)-については、1つのシクロデキストリン単位の2つの酸素原子と架橋形成しており、-O-R-O-としては、-O-C(O-)H-CH<sub>2</sub>-CH(O-)-O-と表される。

【0012】架橋基-O-R-O-の-R-が-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-である場合を下記の化1に示す。化1は、本発明のシクロデキストリンポリマーの合成法を模式的に示すスキームである。但し、化1中では、-O-R-O-中の酸素原子は示されておらず、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-のみが記載されている。

【0013】

【化1】



【0014】架橋基は、隣合うシクロデキストリン単位間に2つ以上存在し、隣合うシクロデキストリン単位間の架橋基の数に上限はなく、また、架橋基を導入できる※50

※数もシクロデキストリンを構成するD-グルコピラノース残基の数により変化する。製造の容易さを考慮すると、隣合うシクロデキストリン単位間の架橋基の数は2

5

～6程度である。但し、隣合うシクロデキストリン単位間の架橋基の数は、使用目的によっては7つ以上とすることも可能である。また、1つのシクロデキストリンポリマー分子に関しても、一般には場所により架橋基の数が多少異なることがある。尚、架橋基が $-O-C(O)-H-CH_2-CH(O)-O-$ の場合には、 $-O-C(O)-H-CH_2-CH(O)-O-$ が隣合うシクロデキストリン単位間に2つ以上存在する。

【0015】シクロデキストリンポリマーの末端のシクロデキストリン単位は、一部の水酸基が $-O-R-X$ 基に置換されている。但し、Xは、後述の架橋剤の反応性基であり、例えば、水酸基、ハロゲン原子（例えば臭素原子）、アルデヒド基、イソシアネート基等である。さらに、 $-O-R-X$ 基の数は2～6程度である。但し、シクロデキストリン単位間の架橋基の数が7つ以上の場合には、7つ以上であることもある。

【0016】本発明のシクロデキストリンポリマーは、2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを形成し、隣合うシクロデキストリンの水酸基を架橋剤と反応させて架橋し、ついでポリロタキサンの芯物質を除去する、ことにより製造することができる。

【0017】ポリロタキサンの形成  
ポリロタキサンとは、回転子 (rotar) と軸 (axile) との組合わさった分子 (rotaxane) のポリマーのことである。従って、ポリロタキサンは、多くの環状化合物がはまり込んだ線状分子の両端に大きな置換基を設けたものである。例えば、シクロデキストリンとポリエチレングリコールビスアミン (芯物質) との錯体を形成し、次いで2, 4-ジニトロフルオロベンゼンをポリエチレングリコールビスアミンの末端のアミノ基と反応させることにより2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを得ることができる〔ネイチャー (Nature, vol. 356, p325-327) 〕。

【0018】また、ポリエチレングリコールビスアミンのポリエチレングリコールの代わりにポリテトラヒドロフランを用いてポリロタキサンを形成することも可能である〔第38回高分子研究発表会 (神戸) 講演要旨集B-14〕。また、ポリテトラヒドロフラン以外にポリオキセタン、ポリエチレンイミド等を用いてもポリロタキサンを形成することはできる。

【0019】尚、ポリエチレングリコールビスアミン等の芯物質の分子量を適宜変化させることで、目的とするシクロデキストリンポリマーのシクロデキストリン単位の繰返し数を変化させることができる。例えば、ポリエチレングリコールビスアミンを芯物質とした場合、ポリエチレングリコールの2エチレングリコール単位当たり1分子のシクロデキストリンがポリロタキサンを形成する。尚、 $\alpha$ -CDは分子量600～2000のPEGと最も効率良く複合体を形成することが知られている。こ

6

の複合体はほぼ化学量論的である (2エチレングリコール単位: 1CD)。また、ポリテトラヒドロフランの場合、ポリテトラヒドロフランの分子量により多少の幅はあるが、1～1.5のテトラヒドロフラン単位に対してシクロデキストリン1分子が錯体を形成する。

#### 【0020】架橋反応

ポリロタキサンを形成したシクロデキストリンの架橋には、従来のシクロデキストリンポリマーで架橋剤 $X-R-X$ として用いられているものをそのまま用いることができる。ここで、Xは、シクロデキストリンの水酸基と反応する反応性基であり、例えば、水酸基、ハロゲン原子 (例えば臭素原子)、アルデヒド基、イソシアネート基等である。また、Rは、有機基であって、例えば置換又は無置換の脂肪族炭化水素基、例えばアルキレン基や置換又は無置換の芳香族炭化水素基、例えばフェニレン基等を挙げることができる。架橋剤の具体例としては、例えば、エピクロロヒドリン、ジプロモメタン、グルタルアルデヒド及びフェニレンジイソシアネート等を例示できる。また、架橋反応の条件も従来の方法をそのまま使用できる。例えば、架橋剤としてエピクロロヒドリンを用いる場合、ポリロタキサンをアルカリ水溶液に溶解し、この水溶液にエピクロロヒドリンを添加し、室温で攪拌することにより、架橋反応を行うことができる。

【0021】架橋反応終了した後に、ポリロタキサンの芯物質の末端の嵩高い置換基を除去し、シクロデキストリンポリマーを芯物質から分離することにより、本発明のシクロデキストリンポリマーを得ることができる。例えば、2, 4-ジニトロフルオロベンゼンをポリエチレングリコールビスアミンの末端のアミノ基と反応させて形成した芯物質の末端の嵩高い置換基は、アルカリ処理することで、2, 4-ジニトアニリンに変換して脱離させ、次いで、芯物質であるポリエチレングリコールとシクロデキストリンポリマーとを分離する。

【0022】得られたシクロデキストリンポリマーは、洗浄し、さらにカラムクロマトグラフィー等により精製することができる。本発明のシクロデキストリンポリマーは、導電性ポリマーの絶縁チューブ、医薬品のカプセル、イオンチャンネル (医薬品)、分子チャンネル (分子の選択的透過) 等に用いることが期待できる。

#### 【0023】

【発明の効果】本発明によれば、シクロデキストリン単位を所望の長さに連続的に繋げたシクロデキストリンポリマーを得ることができる。

#### 【0024】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに説明する。

#### 【0025】実施例1

ポリロタキサンの合成

ポリロタキサンは、ネイチャー (Nature, vol. 356, p325-327) の記載に基づいて調製

した。分子量1450のPEG-BAの水溶液を $\alpha$ -CDの飽和水溶液に室温で添加して、 $\alpha$ -CDとポリエチレングリコールビスアミン(PEG-BA)との錯体を形成した。得られた錯体は、捕集し、乾燥した。次いで、この錯体に過剰量(46当量)の2,4-ジニトロフロオロベンゼンをジメチルホルムアミドとともに添加し、室温で一昼夜攪拌した。反応は過剰量のエーテルを添加して生成物を沈殿させることにより停止した。沈殿物はエーテルで3回洗浄して、未反応の2,4-ジニトロフロオロベンゼンを除去し、さらにジメチルホルムアミドで洗浄して、フリーの $\alpha$ -CD、PEG-BA及びジニトロフロオロフェニル誘導体を除去した。

【0026】残渣はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、水で洗浄して未反応の $\alpha$ -CD及びPEG-BA並びに水溶性のジニトロフロオロフェニル誘導体を除去した。生成物を捕集し、エーテルで洗浄し、乾燥した(収率60%)。最後に生成物をカラムクロマトグラフィー(セファデックスG-50、溶媒DMSO)にて精製した。生成物は、フリーの $\alpha$ -CD、PEG-BA及びジニトロフロオロフェニル誘導体を含まない純粋なものであった。生成物は $\alpha$ -CDが12~13コのポリ

ロタキサンであった。  
【0027】シクロデキストリンポリマーの合成  
上記ポリロタキサン(22.5g)を10%NaOH水溶液に溶解し、エピクロロヒドリン(3.84mmol)をこの水溶液に添加した。この水溶液を室温で36時間攪拌した。この反応混合物をHClを添加して中和した。エタノールから黄色の固体が析出した。両端から嵩高いストッパーを除去するために、生成物を45℃で24時間強アルカリ(25%NaOH)で処理した。この反応混合物を冷却し、次いでHClで中和した。

【0028】図1は、25%NaOHとポリロタキサンの反応混合物の溶出ダイアグラム(a)、架橋ポリロタキサンの溶出ダイアグラム(b)、及び架橋ポリロタキサンと25%NaOHの反応混合物の溶出ダイアグラム(c)を示す。架橋生成物は、ポリロタキサンと同様に、排除限界の体積に溶出した。ポリロタキサンを25%NaOHで処理し、かつ得られた水溶液を架橋前に中和した後に、2つのピークが観測された。1つのピークはUV(360nm)でのみ検出され、それはジニトロフェニル基(DNP)であると同定され、他方のピークは旋光でのみ検出され、ポリロタキサンから有利した $\alpha$ -CDであると同定された。架橋生成物を強アルカリで処理した後は、2つのピークが観測され(c)、1つは排除限界の体積に溶出し、それは旋光でのみ検出され、生成物であるシクロデキストリンポリマーであると同定された。2つ目のピーク、それはUV(360nm)でのみ検出された、はジニトロフェニル基(DNP)であると同定された。

【0029】図2は、シクロデキストリンポリマーのセ

ファデックスG-100(排除限界4000~10000)での溶出ダイアグラムを示す。併せて、デキストラン(分子量20000)及び $\alpha$ -CDの溶出ダイアグラムも示す。シクロデキストリンポリマーはデキストランの直後に溶出され、平均分子量は20000より小さいことを示した。この値は、分子量1450のポリエチレングリコール(PEG)を用いて調製したシクロデキストリンポリマーの分子量が約17000であるという事実と一致する。最終生成物の収率は92%であった。元素分析結果を以下に示す。

実測値(CD間に3つの架橋を有する計算値)

$C_{45}H_{72}O_{33}(H_2O)_2$ : C, 45.88(45.92); H, 6.67(6.51)

【0030】生成物は水、DMF及びジメチルスルホキシド(DMSO)に可溶であるが、ポリロタキサンは水及びDMFに不溶であり、DMSOに可溶である。生成物は $^1H$  NMR、 $^{13}C$  NMR、IR、UVスペクトル及びGPCでキャラクタライゼーションを行った。図3に重水中及びDMSO-d<sub>6</sub>中のシクロデキストリンポリマーの $^1H$  NMRを示す。 $^1H$  NMR及び $^{13}C$  NMRスペクトルはCD、架橋、及び架橋の有するH<sub>1</sub>プロトンが観測可能であることを示す。 $^1H$  NMRスペクトルの全てのピークはブロード化し、生成物がポリマーであることを示した。

【0031】シクロデキストリンポリマーの溶液をKI-I<sub>2</sub>の溶液(パールイエロー)に添加するとその溶液は即座に深い赤色に変化し、 $\alpha$ -CD溶液をKI-I<sub>2</sub>溶液に添加しても何も起こらない。図4は、 $\alpha$ -CD及びシクロデキストリンポリマーの存在又は不在下での $\alpha$ -CD溶液の吸収スペクトルを示す。 $\alpha$ -CDの添加により、最大吸収位置少し変化し、かつ吸収もやや増加した。シクロデキストリンポリマーを添加すると、最大吸収位置は長波長側にシフトし、かつ500nmを超えるテイルングが観測された。ランダムにエピクロロヒドリンで架橋した $\alpha$ -CDを添加すると、可視的な変化は見られなかった。これらの結果は、I<sub>3</sub><sup>-</sup>イオンがシクロデキストリンポリマーのチューブ中に線状に並んだことを示す。シフトはアミロースとヨウ化物のそれと比べてそれほど小さくなく、しかしアミロペクチンとポリヨウ化物のそれと同程度である。スペクトルの変化は、1対1(CD単位とI<sub>3</sub><sup>-</sup>)の場合に最大になった。

【図面の簡単な説明】

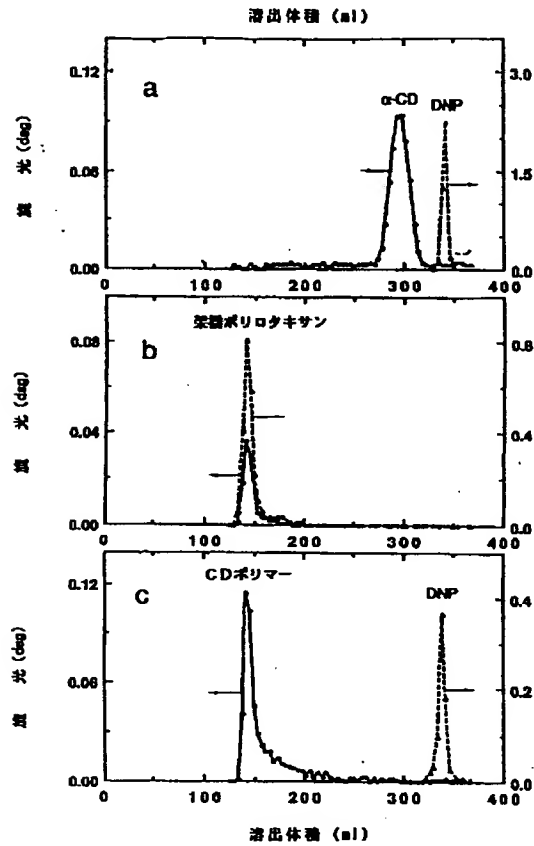
【図1】セファデックスG-25上での25%NaOHとポリロタキサンの反応混合物の溶出ダイアグラム(a)、架橋ポリロタキサンの溶出ダイアグラム(b)、及び架橋ポリロタキサンと25%NaOHの反応混合物の溶出ダイアグラム(c)を示す。

【図2】セファデックスG-100(排除限界4000~10000)での実施例のシクロデキストリンポリマーの溶出ダイアグラム及びデキストラン(分子量20

000) 及び $\alpha$ -CDの溶出ダイアグラムを示す。

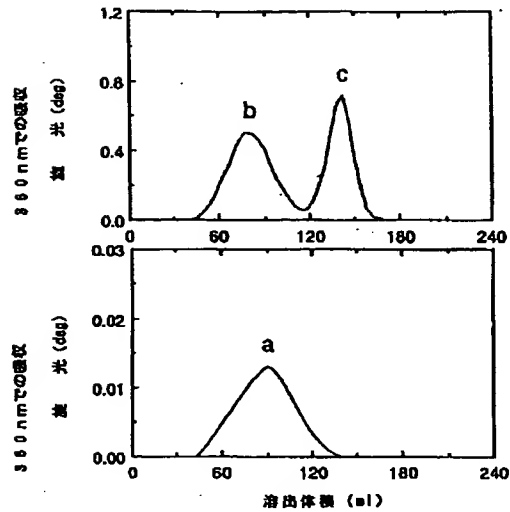
【図3】実施例のシクロデキストリンポリマーの $^1\text{H}$  NMRスペクトルを示す。

【図1】

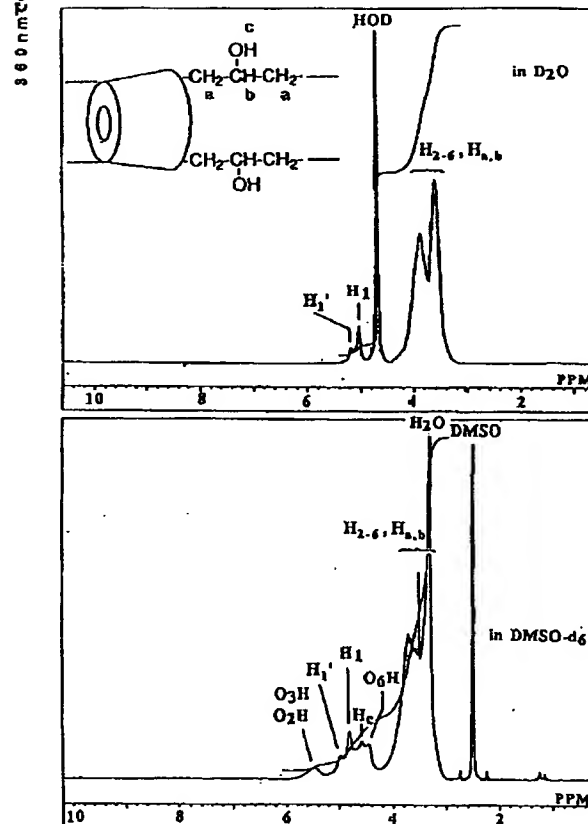


【図4】実施例のシクロデキストリンポリマーの存在又は不存在下での $\text{KI}-\text{I}_2$ の溶液の吸収スペクトルを示す。

【図2】



【図3】



【図4】

